

Histologie et cytologie du cœur normal et pathologique

P. Fornes

Le cœur assure une fonction de pompe qui est la résultante des activités coordonnées des tissus spécialisés qui le composent. Ainsi, le débit cardiaque dépend de la force contractile du muscle et de sa capacité de relaxation, ainsi que des activités électriques intrinsèque et extrinsèque du cœur. Il faut ajouter l'importance du flux sanguin coronaire, des appareils valvulaires et du péricarde. Nous examinons ces différents constituants tissulaires du cœur, certains systèmes moléculaires cellulaires, ainsi que les lésions responsables des principales cardiopathies. Le muscle cardiaque (myocarde) est constitué d'une part de cardiomyocytes, cellules musculaires striées différentes des cellules squelettiques, et d'autre part de l'espace interstitiel. Les systèmes de jonctions intercellulaires et la charpente conjonctive maintiennent la cohésion et le synchronisme des cellules pendant les phases de contraction et de relaxation. Le cytoplasme du cardiomyocyte est occupé par les myofibrilles, constituées de myofilaments fins d'actine qui glissent sur les myofilaments épais de myosine pendant la phase de contraction. De nombreuses autres molécules, dont la connaissance a bénéficié des études génétiques sur les cardiomyopathies, jouent un rôle majeur dans la contraction musculaire et sa régulation.

Mots clés : Histologie ; Microscopie électronique ; Biologie moléculaire ; Cardiomyopathie ; Biopsie

Plan

Introduction

Le cœur assure une fonction de pompe qui est la résultante des activités coordonnées des tissus spécialisés qui le composent. Ainsi, le débit cardiaque, produit du volume d'éjection systolique par la fréquence cardiaque, dépend respectivement de la force contractile du muscle et de sa capacité de relaxation, ainsi que des activités électriques intrinsèque et extrinsèque du cœur. Il faut ajouter l'importance du flux sanguin coronaire, des appareils valvulaires et du péricarde. La connaissance des constituants histologiques du cœur, tant à l'échelle microscopique que moléculaire, est importante pour la compréhension de la physiopathologie des cardiopathies, ainsi que pour le développement des moyens diagnostiques et thérapeutiques. En particulier, les progrès récents de la biologie moléculaire ont ouvert la voie à la connaissance de la physiopathologie et de la génétique des cardiomyopathies [1] et des maladies des canaux ioniques arythmogènes. Ces dernières ne s'accompagnent pas d'anomalies morphologiques cardiaques, et sortent du cadre de ce chapitre. Nous examinons les différents constituants tissulaires du cœur, leurs fonctions, ainsi que les lésions responsables des principales cardiopathies.

Myocarde

Le muscle cardiaque (myocarde) est constitué d'une part de cardiomyocytes, cellules musculaires striées spécialisées, différentes des cellules musculaires squelettiques, et d'autre part de l'espace interstitiel. Les cardiomyocytes occupent environ 75 % du volume myocardique, mais représentent seulement approximativement un tiers des cellules du myocarde [2].

Cardiomyocytes

Organisation architecturale

Dans les ventricules, les cardiomyocytes sont répartis en trois couches : une couche superficielle (sous-épicardique), une couche centrale (médiomurale) et une couche profonde (sous-endocardique) [2, 3]. La contraction des ventricules débute dans la couche sous-endocardique, attirant l'apex vers la base ; la couche médiomurale, plus développée dans le ventricule gauche, constricte le ventricule du fait de l'orientation transversale des cellules ; la contraction des cellules de la couche sous-épicardique, à orientations obliques entre la base et l'apex, crée un mouvement destiné à la vidange systolique finale [2]. Cette architecture stratifiée joue aussi un rôle dans le contrôle des contraintes et de la tension pariétale [2]. Dans les oreillettes, les cellules ont des orientations circonférentielles et longitudinales. La contraction des cellules en systole atriale attire les ventricules vers la base, surtout à droite [4]. Dans chacune des couches, où les cardiomyocytes ont donc une orientation spécifique, les

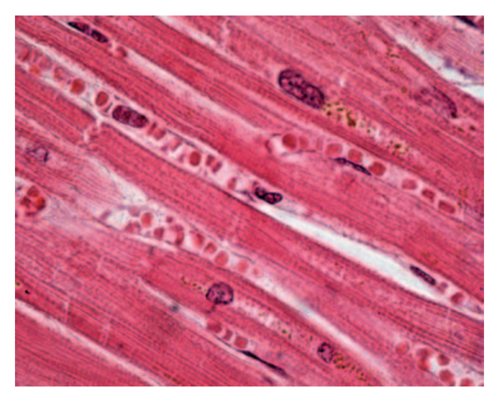


Figure 1. Cardiomyocytes du ventricule gauche. Les striations cellulaires sont bien visibles. Des capillaires sont présents entre les cellules. Des dépôts de lipofuchsine sont visibles dans des cellules. Grossissement d'origine × 1 000 ; coloration : hématoxyline-éosine-safran.

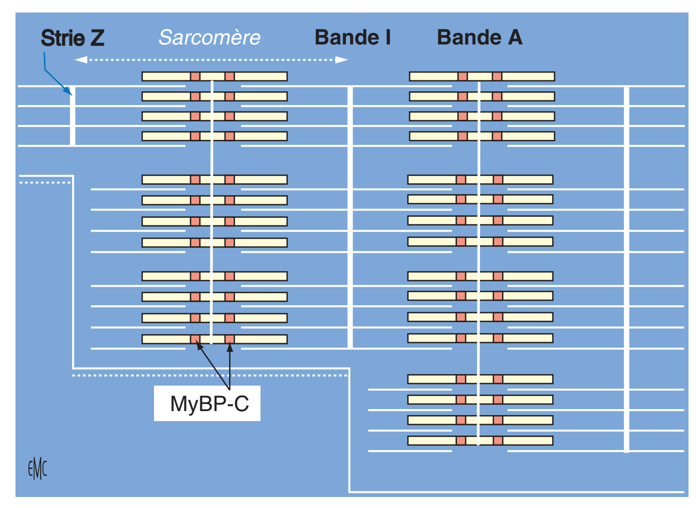


Figure 2. Schéma de myofibrille montrant l'agencement des filaments de myosine et d'actine formant les bandes A et claires I. MyBP-C : protéine C de liaison à la myosine.

systèmes de jonctions intercellulaires et la charpente conjonctive maintiennent la cohésion et le synchronisme des cellules pendant les phases de contraction et de relaxation.

Cytologie

Les cardiomyocytes sont des cellules allongées le plus souvent mononucléées. Deux à 10 % des cellules ont deux noyaux. Le noyau ovoïde, mononucléolé, est situé au centre du cytoplasme, et orienté le long du grand axe de la cellule (Fig. 1). Une bi-, voire tétraploïdie, peut être observée dans le cœur normal [5]. Elle est fréquente dans le cœur hypertrophique, donnant au noyau une forme irrégulière avec hyperchromatisme. Les cardiomyocytes ventriculaires mesurent en moyenne 15 μm de diamètre et 100 μm de long. Ils sont bifurqués à leurs extrémités, où ils établissent entre eux des systèmes de jonction, dénommés stries scalariformes en raison de leur aspect en « marche d'escalier » dû à l'alternance de segments transversaux et longitudinaux par rapport à l'axe du cardiomyocyte. Les segments transversaux de ces jonctions cellulaires sont appelés disques intercalaires [6]. Ce terme est en fait couramment utilisé comme synonyme de strie scalariforme. Ce système de jonction intercellulaire crée un réseau tridimensionnel complexe. Le cytoplasme du cardiomyocyte (sarcoplasme) est presque entièrement occupé par les myofibrilles, sauf autour du noyau central. En coupe longitudinale, les myofibrilles présentent une striation transversale, due à l'alternance de bandes sombres et de bandes claires, dénommées respectivement bandes A (anisotrope) et bandes I (isotrope), en raison de la biréfringence en lumière polarisée (Fig. 2). Au repos, les bandes A mesurent 1,5 nm de long, et les bandes I, 0,8 nm. La bande A garde une longueur constante pendant les phases de contraction et relaxation, tandis que la bande I a sa longueur maximale en phase d'étirement, une longueur intermédiaire en phase de repos, et minimale en phase de contraction. Chaque bande A comprend une zone médiane plus claire, la strie de Hensen (strie H), elle-même parcourue par une ligne sombre, la strie M (Mittelscheibe). Chaque bande I est subdivisée en deux parties par une strie très dense, le disque Z (Zwischenscheibe). Le segment de myofibrille entre deux disques Z constitue un sarcomère. Le sarcomère est l'unité structurale et fonctionnelle du myocarde. Une myofibrille est donc constituée de la juxtaposition bout à bout de sarcomères. Les sarcomères de toutes les myofibrilles adjacentes sont situés au même niveau, ce qui explique que la striation est vue en microscopie optique (Fig. 1). La membrane sarcoplasmique repose sur une lame basale, l'ensemble formant le sarcolemme. Le sarcolemme présente à sa face interne des épaississements régulièrement espacés, en regard des disques Z, dénommés costamères.

La région périnucléaire contient de nombreuses mitochondries, l'appareil de Golgi, des lysosomes, du glycogène, des lipides et un pigment, la lipofuchsine. Ce pigment, qui augmente avec l'âge, provient de résidus de la digestion lysosomale [7]. Des mitochondries sont aussi présentes entre les myofibrilles ainsi que de très nombreuses gouttelettes lipidiques. Ces lipides constituent une source d'énergie à partir de l'oxydation des acides gras.

Les myofibrilles sont constituées de deux types de myofilaments, des myofilaments fins et des myofilaments épais. Les deux types de myofilaments sont parallèles au grand axe de la myofibrille. Les myofilaments épais occupent toute la longueur des bandes A. Le disque M correspond au renflement médian des filaments épais. Dans le segment H, seuls sont présents les filaments épais. Les myofilaments fins sont situés au niveau des bandes I et dans les parties latérales des bandes A. Pendant la phase de contraction, les filaments fins glissent sur les filaments épais, rapprochant les disques Z, et réduisant ainsi la longueur du sarcomère. En phase de relaxation, les filaments fins, pénétrant dans la bande A, ne se touchent pas au niveau de la ligne M, laissant un espace qui détermine la largeur de la bande H. Ceci explique pourquoi la bande H est large en phase d'étirement, de taille intermédiaire au repos, et courte quand le muscle est contracté [2].

Au niveau des stries scalariformes, les segments transversaux (disques intercalaires) se situent en regard des disques Z des cardiomyocytes adjacents, tandis que les segments longitudinaux ont la longueur d'un ou deux sarcomères. On distingue trois types de jonctions cellulaires au niveau des stries scalariformes : les desmosomes (macula adherens) et zonula (fascia) adherens, au niveau des segments transversaux ; les jonctions communicantes (nexus ou *gap junctions*), au niveau des segments longitudinaux. Ces dernières transmettent, à partir des cellules de Purkinje, l'excitation d'une cellule à l'autre, et par conséquent synchronisent la contraction musculaire [2]. Dans certaines pathologies telles qu'un infarctus cicatrisé, le nombre, la taille et la structure de ces *gap junctions* peuvent être altérés, ce qui favorise les arythmies [2]. Des amas de mitochondries sont présents à proximité des jonctions intercellulaires, reflétant leurs rôles dans le transport du calcium et la production énergétique de la cellule.

Le système des tubules T (transverses), formé d'invaginations du sarcolemme, beaucoup plus larges que dans le muscle strié squelettique, est situé au niveau des disques Z. Le réticulum sarcoplasmique lisse, associé aux tubules T, est formé de tubules longitudinaux (tubules L) anastomosés en un réseau à mailles irrégulières, s'étendant sous le sarcolemme et entre les myofibrilles sur une distance d'un, voire plusieurs sarcomères. Chaque tubule T est généralement associé à un seul tubule longitudinal, l'ensemble constituant une dyade. À ce niveau, la dépolarisation de la membrane cytoplasmique amène le réticulum sarcoplasmique à libérer son calcium dans le sarcoplasme, ce qui déclenche la contraction des sarcomères.

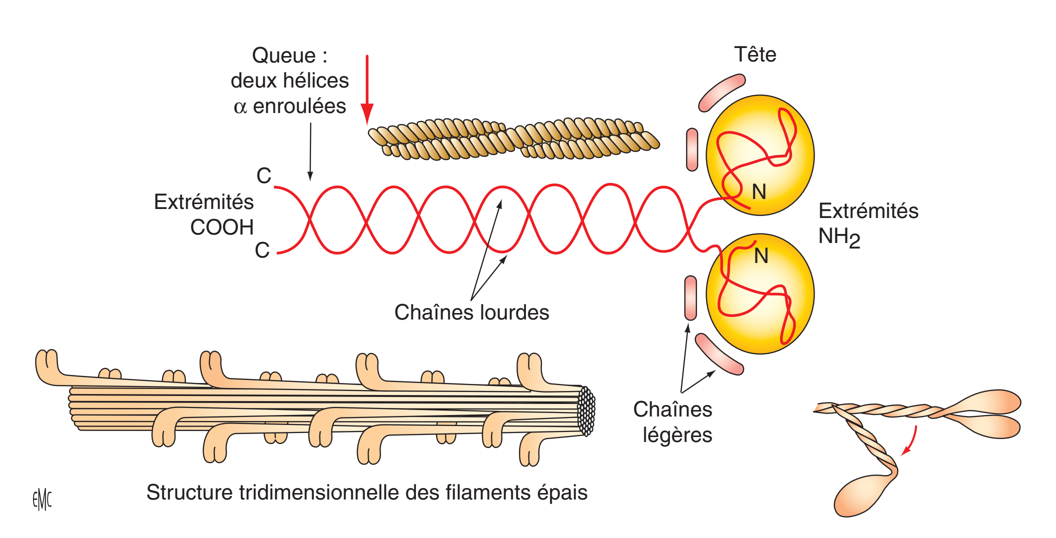


Figure 3. Schémas montrant la structure de la myosine.

Architecture moléculaire du sarcomère

La contraction musculaire, aussi bien des cardiomyocytes que des cellules musculaires striées squelettiques, résulte du glissement des filaments fins constitués d'actine, le long des filaments épais de myosine. D'autres molécules présentes dans les sarcomères jouent un rôle majeur dans la contraction musculaire. La connaissance de ces molécules a bénéficié des études génétiques sur les cardiomyopathies [1]. Les molécules entrant dans la composition des sarcomères sont la myosine, la myomésine, la protéine C cardiaque de liaison à la myosine, l'actine, les troponines I, C et T, la tropomyosine et la tropomoduline.

Myosine

Les filaments épais occupant toute la longueur des bandes A sont constitués de l'assemblage régulier de molécules de myosine. Chaque molécule de myosine est formée de deux chaînes lourdes identiques et de deux paires de chaînes légères, dites régulatrices et essentielles (Fig. 3). Les deux chaînes lourdes de la myosine, accolées l'une à l'autre, sont constituées d'une longue queue formant un axe torsadé et d'un pôle globulaire. La partie distale des têtes de myosine possède deux sites de fixation, l'un pour l'adénosine triphosphate (ATP) et l'autre pour l'actine. La tête de myosine possède une activité ATPasique activée au contact de l'actine.

Myomésine et protéine C cardiaque de liaison à la myosine

La myomésine (protéine M ou *titin-related protein*) et la protéine C cardiaque de liaison à la myosine sont localisées au niveau de la bande M, et auraient pour rôle de relier les filaments épais entre eux et à la titine.

Complexe actine, tropomyosine et troponines I, C et T

Les myofilaments fins sont formés de l'association d'actine, de tropomyosine et de troponines I, C et T (Fig. 4) [8]. L'actine est une molécule polypeptidique de forme globulaire. La polymérisation des monomères d'actine se fait sous une forme filamentaire. Les polymères d'actine s'accolent par deux pour former une longue double hélice. L'extrémité libre des filaments d'actine est coiffée par la tropomoduline.

La tropomyosine est un dimère filamenteux rigide de renforcement à la surface de l'actine.

Les troponines I, C et T forment un complexe disposé à intervalles réguliers le long des filaments d'actine, en regard de chaque tête de myosine. La troponine T est fixée à la tropomyosine ; la troponine C fixe le calcium ; la troponine I s'oppose à l'interaction actine-myosine [8].

L'influx électrique entraîne la dépolarisation du système des tubules T, qui libère le calcium du réticulum sarcoplasmique vers les myofilaments. Le calcium se fixe à la troponine, modifiant sa configuration spatiale, et forçant la tropomyosine vers la profondeur des filaments d'actine. Ceci expose un site de fixation pour la myosine. L'hydrolyse de l'ATP libère de l'énergie, et la tête de la myosine attire les filaments fins

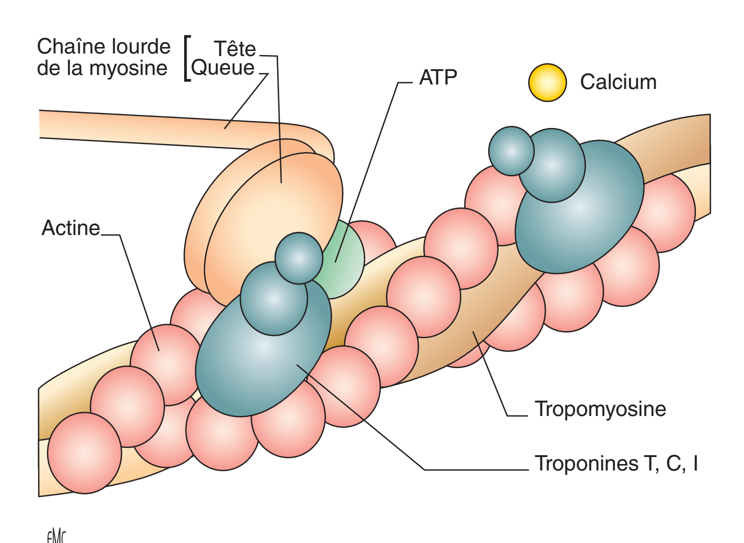


Figure 4. Schémas montrant la structure de l'actine et l'interaction avec la myosine.

d'actine qui glissent sur la myosine. Ce processus de glissement cesse lorsque l'ATP est reconstitué et que les filaments se détachent [2].

Molécules associées aux disques Z

Titine (ou connectine). Troisième plus abondante protéine du myocarde après la myosine et l'actine, elle interconnecte les bandes M et les disques Z. C'est un filament protéique qui, dans chaque demi-sarcomère, relie chaque filament épais au disque Z. Composant « élastique », elle maintient l'alignement des filaments épais et oppose une résistance à l'étirement excessif du sarcomère, favorisant la compliance [2]. Elle est associée à un substrat, la téléthonine (ou *titin-cap* ou TCAP). Le complexe disque Z, titine, téléthonine, est lui-même associé à une protéine, la *muscle LIM domain protein* (MLP).

α-actinines. Les disques Z correspondent à l'interpénétration, sur une faible distance, des extrémités des filaments fins de deux sarcomères contigus, grâce à l'organisation des filaments d'α-actinine, dont il existe trois isoformes, les α-actinines 1, 2 et 3.

Myogénine 2 (calsarcin I). Elle est présente dans le cœur adulte et les cellules musculaires striées squelettiques lentes.

Il n'y a pas de nébuline dans le cœur, mais une *nebulin-related anchoring protein* (NRAP) qui n'est pas localisée au niveau des disques Z, mais au niveau des disques intercalaires.

L'*actinin-associated LIM protein* (ALP) colocalisée avec l'α-actinine 2 au niveau des disques Z dans le muscle squelettique est présente au niveau des disques intercalaires du cœur.

Architecture moléculaire du sarcolemme

Il existe au niveau du sarcolemme plusieurs complexes moléculaires : le complexe dystrophine/molécules associées à la dystrophine, le complexe spectrine/anchorine, les molécules des cavéoles et le complexe moléculaire des costamères. Seuls les cavéoles et les costamères sont des structures morphologiquement individualisables en microscopie électronique [1].

Complexe dystrophine/molécules associées à la dystrophine

Les principales molécules de ce complexe sont la dystrophine, la dystrobrévine, les sarcoglycanes α, β, γ, δ, la dysferline et la laminine 2 [1]. La dystrophine est une grande protéine localisée sous la membrane sarcoplasmique. Par son extrémité COOH, elle est en relation avec le complexe des dystroglycanes de la membrane plasmique et avec le milieu extracellulaire. Par son extrémité NH_2, la protéine est en relation avec le sarcomère au niveau du disque Z, via l'actine F. La dystrophine a un rôle structurel dans la stabilisation de la membrane plasmique et probablement un rôle fonctionnel dans la transduction de l'énergie produite par le cardiomyocyte. Les mutations s'accompagnent de perte de l'intégrité de la membrane sarcoplasmique.

Le sarcoglycane est une protéine du complexe *dystrophin-associated-glycoprotein* au niveau de la membrane plasmique qui sert lui-même de lien entre l'actine cytosquelettique et la matrice extracellulaire.

Complexe moléculaire des costamères

Les costamères servent à attacher les filaments intracellulaires d'α-actinine et d'actine non sarcomérique, aux protéines de la matrice extracellulaire, en particulier à la fibronectine, par l'intermédiaire, entre autres, de la vinculine, de la métavinculine (isoforme de la vinculine par épissage alternatif, spécifique du cœur et du muscle lisse) et de l'intégrine α5β1 [1]. La vinculine et la métavinculine sont aussi des composants des *fascia adherens* localisés dans les disques intercalaires. La métavinculine établit des liens entre le sarcomère et la membrane plasmique.

Complexe spectrine/anchorine

Il a pour fonction d'ancrer les filaments intermédiaires de desmine sur le sarcolemme.

Cavéoles

Les cavéoles des cardiomyocytes contiennent la cavéoline 3.

Architecture moléculaire du système T/REL

La membrane cytoplasmique qui s'est invaginée au niveau des tubules T contient des canaux calcium-récepteurs à la dihydropyridine, ainsi que les molécules associées aux costamères : vinculine, taline, intégrine, les molécules du complexe dystrophine/molécules associées à la dystrophine et des molécules de la matrice extracellulaire : le collagène IV, la fibronectine et la laminine.

La membrane des citernes terminales du réticulum endoplasmique lisse associées aux tubules T renferme du phospholamban et des canaux calcium-récepteurs de la ryanodine.

Architecture moléculaire des disques intercalaires

Les systèmes de jonction comprennent des desmosomes en rapport avec les filaments intermédiaires de desmine, des fascia adherens en rapport avec les microfilaments d'actine et des *gap junctions*.

Desmosomes

Il faut différencier les molécules transmembranaires des molécules des plaques. Les premières appartiennent à la famille des cadhérines desmosomales représentées par la desmogléine 2 et la desmocolline 2. Les secondes appartiennent à plusieurs familles : la plakoglobine et la plakophiline 2 appartiennent à la famille Armadillo, tandis que la desmoplakine I appartient à la famille des plakines.

Le gène codant le récepteur cardiaque à la ryanodine induit la libération de calcium dans le sarcoplasme à partir du réticulum sarcoplasmique.

Fascia adherens

Il faut aussi différencier les molécules transmembranaires des molécules des plaques. Les premières appartiennent à la famille des cadhérines représentées par des molécules de N cadhérine ; les secondes appartiennent à plusieurs familles : la plakoglobine (ou γ-caténine) et la β-caténine appartiennent à la famille Armadillo ; l'α-caténine n'appartient pas à la famille Armadillo. Les fascia adherens du cœur contiennent aussi de la vinculine, de la métavinculine, la NRAP et de l'ALP.

« Gap junctions »

Elles contiennent les connexines Cx 43, Cx 45 et Cx 40.

Molécules des filaments intermédiaires

Les filaments intermédiaires des cardiomyocytes, comme ceux des cellules musculaires striées squelettiques, sont constitués principalement de desmine et de vimentine. Les immunomarquages ont montré que les filaments de desmine étaient disposés de façon circulaire autour des disques Z, en long entre les disques Z, le long des myofibrilles, et latéralement vers les complexes spectrine/anchorine du sarcolemme d'une part et l'enveloppe nucléaire d'autre part. La desmine est une protéine essentielle des filaments intermédiaires. Elle établit des connexions entre la membrane plasmique, la membrane nucléaire et le sarcomère au niveau du disque Z. Il faut en rapprocher les lamines A et C qui sont des molécules de l'enveloppe nucléaire, au niveau de la face interne (la lamina), et qui pourraient jouer un rôle dans l'intégrité du noyau.

Caractéristiques énergétiques des cardiomyocytes

L'équipement enzymatique des cardiomyocytes est proche de celui des cellules musculaires striées squelettiques de type I. Le myocarde ventriculaire est mieux pourvu que le tissu nodal et le muscle atrial en enzymes mitochondriales impliquées dans le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire. Il en résulte de meilleures capacités énergétiques, grâce à la dégradation aérobie des acides gras et du glucose, et à la phosphorylation oxydative, génératrice d'ATP [2].

Cette dépendance à l'égard d'un métabolisme aérobie rend les myocytes ventriculaires particulièrement sensibles à l'hypoxie. Les enzymes de la glycolyse, des voies de la néoglycogenèse et de la glycogénolyse sont plus actives dans le tissu nodal et de conduction.

Biologie moléculaire des cardiomyopathies

La connaissance de la structure moléculaire du cardiomyocyte a bénéficié des études génétiques sur les cardiomyopathies [1, 9, 10]: cardiomyopathies hypertrophiques (CMH), certaines cardiomyopathies dilatées (CMD), cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit (CAVD) et cardiomyopathies restrictives (CMR). Les aspects cliniques, les caractéristiques moléculaires des mutations génétiques et la prise en charge des patients et de leur famille sont détaillés dans un autre chapitre. Quelques points sont rappelés ici. Les molécules en cause dans les CMH, CMD, CAVD et CMR sont, soit des molécules des sarcomères, comme dans les CMH, soit des molécules associées aux disques Z, soit des molécules du sarcolemme, soit des molécules des dyades, soit des molécules des disques intercalaires, soit des molécules des filaments intermédiaires [1]. La distribution tissulaire de ces molécules dans l'organisme explique souvent le phénotype clinique observé. Un même gène peut être impliqué dans des maladies de phénotypes cliniques différents, mais alors les mutations sont aussi différentes [1, 9-11]. Par exemple, une mutation du gène de la troponine I peut conduire à une CMH, ou une CMD ou une CMR. Des mutations des gènes de la tropomyosine, de la troponine T, de la titine et de la chaîne lourde β de la myosine, de l'α-actine cardiaque peuvent conduire à des CMH ou des CMD [1]. L'actine est impliquée à la fois dans des CMH, des CMD et des myopathies, les *nemalin myopathies* et les *actin myopathies*.

La CMH primitive est une maladie génétique monogénique autosomique dominante, relativement fréquente, avec une prévalence estimée à 1/500 chez le sujet jeune [1, 9-11]. La

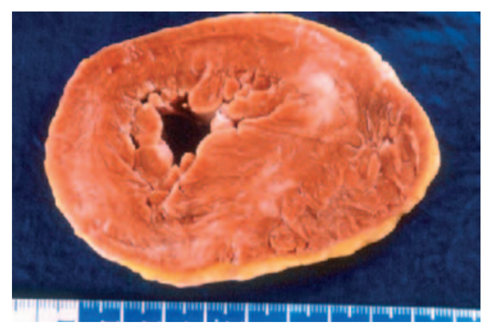


Figure 5. Cardiomyopathie hypertrophique primitive dans sa forme asymétrique. Coupe transversale du myocarde montrant l'hypertrophie prédominant au niveau du septum. Un foyer de fibrose cicatricielle est visible.

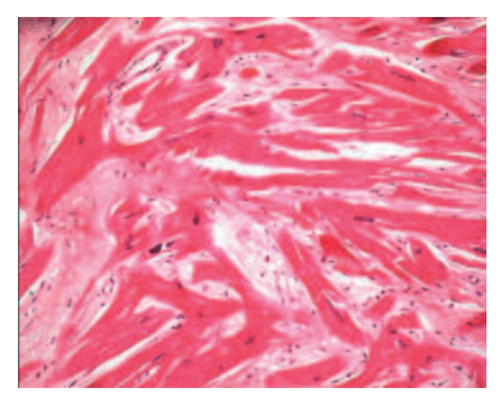


Figure 6. Cardiomyopathie hypertrophique primitive. Désorganisation architecturale des cardiomyocytes et fibrose interstitielle. Grossissement d'origine × 400 ; coloration : hématoxyline-éosine-safran.

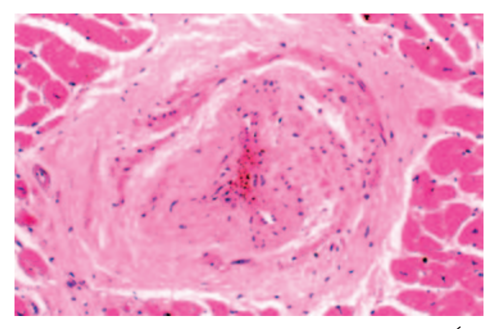


Figure 7. Cardiomyopathie hypertrophique primitive. Épaississement d'une artère intramyocardique. Grossissement d'origine × 400 ; coloration : hématoxyline-éosine-safran.

mortalité cardiaque globale est d'environ 1-2 % par an. Macroscopiquement, le ventricule gauche présente une hypertrophie sans dilatation. Cette hypertrophie est le plus souvent asymétrique, avec une prédominance septale (Fig. 5), et peut s'accompagner, dans sa forme dite obstructive, d'une réduction de la chambre de chasse du ventricule gauche. La forme obstructive représente 25 % des CMH. Le ventricule droit est le plus souvent aussi atteint. Histologiquement, les cardiomyocytes sont hypertrophiés et désorganisés, avec une perte du parallélisme des myofibrilles (Fig. 6). Il s'y associe une fibrose et des anomalies de certaines artères coronaires intramyocardiques caractérisées par des épaississements irréguliers de leur paroi (Fig. 7). Les CMH sont presque toutes la conséquence de mutations dans les gènes codant pour des molécules des sarcomères exprimées exclusivement dans le cœur. Dix gènes du sarcomère ont été impliqués dans ces CMH, et plus de 170 mutations différentes ont été rapportées [1, 9-11]. Ces mutations portent sur les gènes codant la chaîne lourde β de la myosine, les chaînes légères régulatrice et essentielle, la protéine C de liaison à la myosine, l'α-actine cardiaque, les troponines T, C, I, l'α-tropomyosine, la titine et la chaîne lourde α de la myosine. Les mutations les plus fréquentes intéressent la chaîne lourde β de la myosine, la protéine C de liaison à la myosine, et la troponine T, l'ensemble représentant les deux tiers des CMH. Certaines corrélations entre le génotype et le phénotype ont été rapportées [1, 9-11]. À ces dix gènes, il faut ajouter les mutations du gène de la sous-unité γ de la protéine kinase K responsable de l'association d'une CMH et d'un syndrome de Wolff-Parkinson-White. La molécule est impliquée dans la régulation du métabolisme glycogénique, ce qui explique que des mutations dans ce gène sont également responsables d'une maladie de surcharge glycogénique, compliquée de préexcitation ventriculaire et d'anomalies de la conduction. Cette forme de CMH ne présente pas de désorganisation architecturale myocytaire.

Dans la CMH, l'hypertrophie ventriculaire gauche, par hypertrophie des cardiomyocytes, n'est pas la manifestation première de la maladie, mais se développe comme un phénomène compensatoire résultant du dysfonctionnement du sarcomère.

Les CMD familiales représentent 25 % de l'ensemble des CMD, qui par ailleurs peuvent être d'origine virale, immunologique, toxique ou métabolique [12]. Les CMD représentent la deuxième cause d'insuffisance cardiaque après la cardiopathie ischémique, et la première indication de transplantation cardiaque. Macroscopiquement, le diamètre du ventricule gauche est augmenté, alors que ses parois apparaissent d'épaisseur normale. En fait, il existe aussi une hypertrophie ventriculaire expliquant l'augmentation souvent importante du poids du cœur. Histologiquement, les cardiomyocytes sont hypertrophiés, mais de tailles irrégulières. Il s'y associe une fibrose. Les CMD peuvent être la conséquence d'anomalies sur les gènes codant pour les molécules du sarcomère, des disques Z, telles que la téléthonine, la MLP ou la titine, du sarcolemme, mais la CMD est surtout considérée comme une maladie du cytosquelette [11, 12]. Une partie de ces molécules est exprimée dans le muscle strié squelettique, ce qui explique qu'une myopathie périphérique peut être associée à la cardiopathie. Par exemple, des mutations sur des gènes codant pour des molécules du complexe dystrophine/molécules associées à la dystrophine ont été décrites dans des CMD associées à une myopathie périphérique à type de dystrophie musculaire : le gène de la dystrophine, responsable de la dystrophie de Duchenne, de la dystrophie de Becker et de la cardiomyopathie dilatée liée à l'X ; les gènes codant pour les sarcoglycanes β, γ, δ responsables des dystrophies musculaires des ceintures ; le gène de la dystrobrévine.

En conséquence, il faut rechercher une atteinte cardiaque dans ce type de myopathie, et inversement rechercher une faiblesse musculaire infraclinique dans une cardiomyopathie dilatée d'étiologie indéterminée. Des mutations sur le gène codant pour la métavinculine ont été rapportées. Des mutations dans le gène LMNA codant pour les lamines A/C provoquent une CMD avec troubles de la conduction qui souvent précèdent la défaillance cardiaque. Ces mutations pourraient conduire à une instabilité nucléaire et à une mort cellulaire. Les lamines A/C sont aussi impliquées dans la dystrophie d'Emery-Dreifuss. L'émerine, qui est aussi une molécule de l'enveloppe nucléaire, est impliquée dans des dystrophies d'Emery-Dreifuss liées au sexe.

Les CMR familiales sont les plus rares des cardiomyopathies familiales. Une mutation sur le gène codant pour la troponine I cardiaque a été rapportée, ainsi qu'une mutation portant sur le gène codant pour la desmine [1, 11].

Les CAVD familiales sont relativement rares, mais leur fréquence est probablement sous-estimée, en raison de la difficulté d'établir des critères diagnostiques consensuels. Elles se caractérisent histologiquement par le remplacement des cardiomyocytes de la paroi du ventricule droit par des adipocytes et de la fibrose (Fig. 8) [13-15]. Le ventricule gauche peut aussi être atteint. Les manifestations cardiaques peuvent être isolées ou associées à d'autres manifestations. On distingue ainsi les CAVD non syndromiques, à transmission autosomique dominante, des CAVD syndromiques à transmission autosomique récessive [13-15]. Des mutations sur le gène codant pour le récepteur cardiaque à la ryanodine sont responsables de la CAVD de type 2. Le

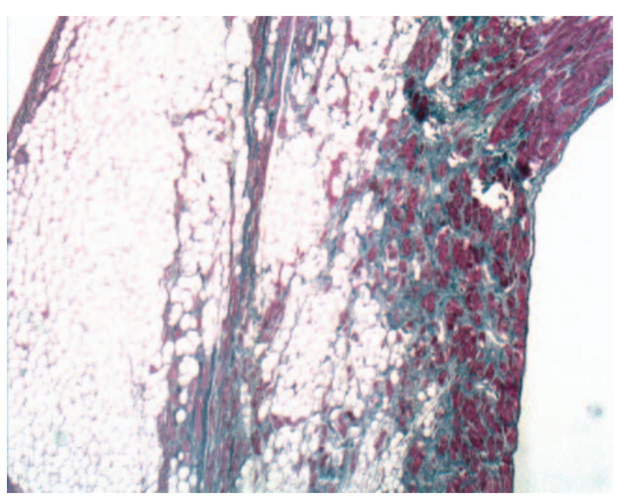


Figure 8. Cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène. Remplacement fibroadipeux du myocarde ventriculaire droit. Grossissement d'origine × 40 ; coloration : trichrome de Masson.

gène codant le récepteur cardiaque à la ryanodine induit la libération de calcium dans le sarcoplasme à partir du réticulum sarcoplasmique. Les mutations pourraient conduire à une anomalie de l'homéostasie calcique et favoriser la mort cellulaire. Ce gène est par ailleurs responsable d'une autre affection, la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholergique.

Des mutations sur les gènes codant pour la desmoplakine et la plakoglobine, présentes à la fois dans les desmosomes et les fascia adherens, ont été rapportées dans les CAVD non syndromiques et syndromiques. La forme syndromique la plus connue est la maladie de Naxos, caractérisée par l'association d'une CAVD, d'une kératose palmoplantaire et de cheveux crépus. Ces mutations pourraient provoquer la rupture des jonctions intercellulaires et conduire à la mort cellulaire.

Cardiomyocytes non contractiles

Le système de conduction est formé de cardiomyocytes non contractiles, appelés cellules cardionectrices. On distingue les cellules nodales constituant le nœud sinusal et le nœud auriculoventriculaire, les cellules du faisceau de His et de ses branches, et les cellules de Purkinje. Toutes ces cellules sont capables de se dépolariser spontanément, puis de transmettre cette onde de dépolarisation (potentiel d'action) en aval dans le système de conduction du cœur jusqu'aux cardiomyocytes contractiles. Là, le relais est pris par les *gap junctions*, qui assurent la transmission entre les cardiomyocytes. Une gaine fibroélastique isole les cellules des nœuds et du faisceau de His, des cardiomyocytes avoisinants.

Nœud sinusal

Le nœud sinusal est une structure ovoïde de 1 à 1,5 cm de grand axe sur 0,1 à 0,15 cm (Fig. 9). Les cellules nodales qui le composent ont 3 à 4 µm de diamètre. Elles ne présentent pas de stries scalariformes, ni de striation transversale. En microscopie électronique, les myofibrilles sont rares, clairsemées et orientées sans ordre ; il n'y a pas de tubules T et les cellules ne sont unies que par des desmosomes. En revanche, de façon caractéristique, les cellules du nœud sinusal présentent de très nombreux grains de glycogène et sont entourées d'un tissu conjonctif très riche en fibres de collagène tourbillonnantes et en vaisseaux sanguins (Fig. 10). Le nœud est centré par l'artère nodale. En périphérie du nœud, il existe de nombreuses fibres du système nerveux autonome.

Nœud auriculoventriculaire

Son aspect histologique est sensiblement identique à celui du nœud sinusal (Fig. 11). Entre le nœud sinusal et le nœud auriculoventriculaire, il existe des faisceaux de cardiomyocytes auriculaires qui conduisent le potentiel d'action de façon préférentielle, mais ces cardiomyocytes ne sont pas reconnaissables morphologiquement des autres cardiomyocytes des oreillettes.



Figure 9. Nœud sinusal centré par l'artère nodale, à la jonction entre la veine cave supérieure et l'auricule droite. Grossissement d'origine × 40 ; coloration : hématoxyline-éosine-safran.

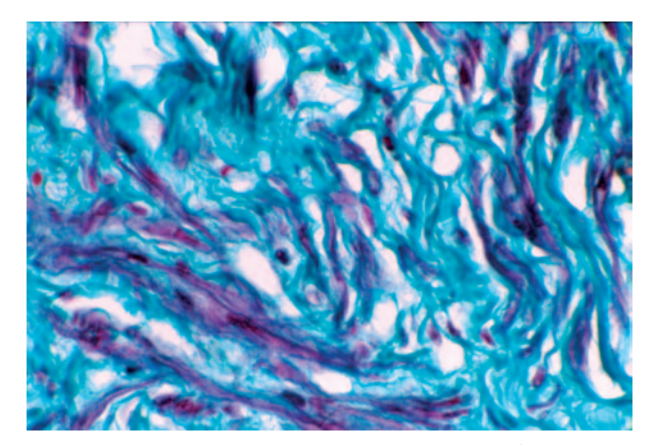


Figure 10. Nœud sinusal. Cellules nodales au sein du réseau conjonctif. Grossissement d'origine × 400 ; coloration : trichrome de Masson.

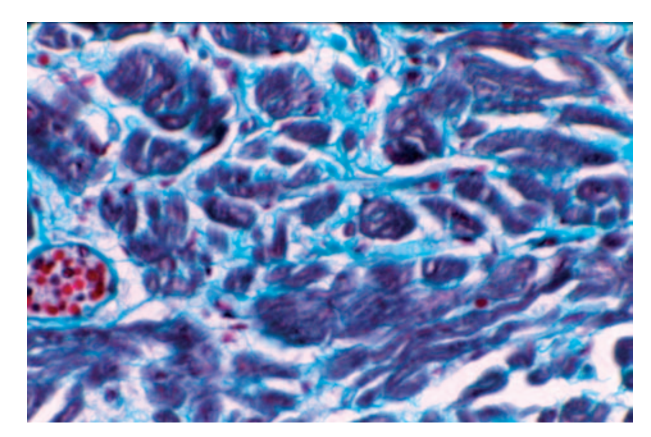


Figure 11. Nœud auriculoventriculaire. Cellules nodales au sein du réseau conjonctif. Grossissement d'origine × 400 ; coloration : trichrome de Masson.



Figure 12. Tronc du faisceau de His et naissance de sa branche gauche. Grossissement d'origine × 100 ; coloration : trichrome de Masson.

Faisceau de His

Les cellules du faisceau de His, situées dans le noyau fibreux central, sont plus larges que les cellules nodales (Fig. 12). Les myofibrilles y sont clairsemées, mais bien organisées, parallèles entre elles.

Cellules de Purkinje

Elles sont volumineuses avec un cytoplasme vacuolaire à cause de sa forte teneur en glycogène. Les myofibrilles sont rares. Les cellules de Purkinje forment des amas pouvant contenir jusqu'à six cellules à la partie profonde de l'endocarde au contact du myocarde. Les cellules de Purkinje sont bien visibles après coloration par l'acide périodique de Schiff (PAS) ou immunomarquage par des anticorps antiprotéine aB-cristalline.

Cardiomyocytes atriaux

Ils comprennent, en dehors des cellules cardionectrices de l'oreillette droite, les cardiomyocytes atriaux contractiles et les cardiomyocytes myoendocrines. Les cellules atriales contractiles sont plus petites que les cellules ventriculaires, leurs noyaux sont plus petits, leurs tubules T sont moins développés, et les unités contractiles moins nombreuses.

Les cellules myoendocrines sont plus abondantes dans l'oreillette droite que dans l'oreillette gauche. Elles sont relativement pauvres en matériel contractile, Golgi et réticulum endoplasmique granuleux, et présentent de petites granulations neuroendocrines de 0,3 à 0,4 µm de diamètre autour du noyau (granules de Jamieson et Palade). Dans ces granulations, il existe deux polypeptides hormonaux : la cardiodilatine (myorelaxant vasodilatateur) et la cardionatrine (homéostasie hydrosodée), qui sont donc impliquées dans la régulation de la pression artérielle. La cardionatrine, produite lorsque les fibres auriculaires sont excessivement étirées, inhibe la sécrétion de rénine et d'aldostérone, et par conséquent augmente l'excrétion de l'eau et du sodium. Le nombre de granules diminue dans l'insuffisance cardiaque, tandis que la concentration plasmatique des hormones augmente.

Charpente conjonctive

La charpente conjonctive du cœur, située autour des orifices valvulaires et dans la partie membraneuse de la cloison interventriculaire, est constituée d'un tissu conjonctif très dense en fibres de collagène. Elle se prolonge ensuite par un tissu conjonctif moins riche en fibres entre les faisceaux de cardiomyocytes, puis par le tissu conjonctif interfasciculaire et finalement par un tissu conjonctif lâche intrafasciculaire entre les cardiomyocytes (endomysium). Le tissu conjonctif forme également les cordages. Le collagène maintient la géométrie du cœur, la cohésion des cardiomyocytes entre eux, empêchant les distensions exagérées et déformations pendant la phase de remplissage [16, 17]. Le ventricule droit contient plus de collagène que le gauche. Les deux types principaux de collagène dans le cœur sont les types I et III. Le collagène se répartit en trois composants structuraux : des faisceaux qui relient les cardiomyocytes entre eux ; des faisceaux qui relient les cardiomyocytes aux capillaires, et des faisceaux qui encerclent de petits groupes de cardiomyocytes. Les fibres de collagène s'attachent à la membrane cellulaire près des disques Z, par l'intermédiaire de la vinculine, de la taline et de l'α-actinine [16, 17]. L'accumulation de collagène et sa dégradation sont sous l'influence de médiateurs tels que l'angiotensine II, le β-*transforming growth factor* (TGF), et des métalloprotéinases (collagénase, gélatinase, et stromélysine) [17]. La fibrose est définie par l'accumulation pathologique de collagène. On distingue la fibrose interstitielle, entre les myocytes, la fibrose cicatricielle (de remplacement) « réparant » un territoire de cardiomyocytes nécrosés, et la fibrose périvasculaire, autour de vaisseaux (Fig. 13). Les autres types de fibres sont représentés par l'élastine, la fibronectine, la laminine. La fibronectine forme un pont entre le cardiomyocyte et la matrice extracellulaire, jouant un rôle dans la migration cellulaire et la cicatrisation. La laminine est un important constituant du *cell coat* des cardiomyocytes et des fibroblastes. Elle fixe le collagène, et joue un rôle important dans l'adhésion cellulaire, la migration, la croissance et la différenciation. Les protéoglycanes sont le constituant principal de la matrice non fibrillaire. Les cellules interstitielles sont représentées principalement par des fibroblastes, des adipocytes et des cellules inflammatoires, principalement des macrophages, lymphocytes et mastocytes. Des travaux récents suggèrent la présence de cellules souches analogues aux cellules satellites du muscle squelettique dans le muscle cardiaque [18]. Les oreillettes contiennent de nombreux adipocytes, le ventricule droit en contient moins et le ventricule gauche encore moins. Des vaisseaux sanguins artériels et veineux, lymphatiques, et des nerfs du système nerveux autonome sympathique et parasympathique se distribuent dans cette charpente conjonctive.

■ Endocarde – Péricarde

L'endocarde tapisse toutes les cavités cardiaques, ainsi que le tissu conjonctif des valves et des cordages. Il est plus épais au niveau du cœur gauche, et plus épais dans l'oreillette que dans le ventricule. Il est également plus épais au niveau de la chambre de chasse que dans la chambre de remplissage. L'endocarde est composé de trois couches : l'endothélium, une couche sous-endothéliale de fines fibres de collagène, et une couche fibroélastique, la plus épaisse, riche en fibres élastiques associées à quelques fibres de collagène et à des cellules musculaires lisses. La région sous-endocardique n'est pas vascularisée ; elle reçoit le sang par imbibition à partir des cavités cardiaques.

L'épicarde, ou péricarde viscéral, est formé d'un mésothélium, comme les feuillets de la plèvre et du péritoine, reposant sur un tissu conjonctif collagénoélastique, et d'une couche de tissu adipeux, plus ou moins épaisse, dans laquelle cheminent les artères coronaires, dites épicardiques, les veines coronaires et des filets nerveux végétatifs (Fig. 14). L'épicarde se réfléchit au niveau des gros troncs artériels pour former le péricarde pariétal. À sa face interne, il est également tapissé d'un mésothélium. Les deux surfaces mésothéliales sont séparées par un espace virtuel et glissent l'une contre l'autre. Le mésothélium du péricarde pariétal repose sur un tissu conjonctif dense, entouré de tissu adipeux. Ce tissu conjonctif contient des nerfs, des vaisseaux et des lymphatiques. Le péricarde a des fonctions mécaniques,

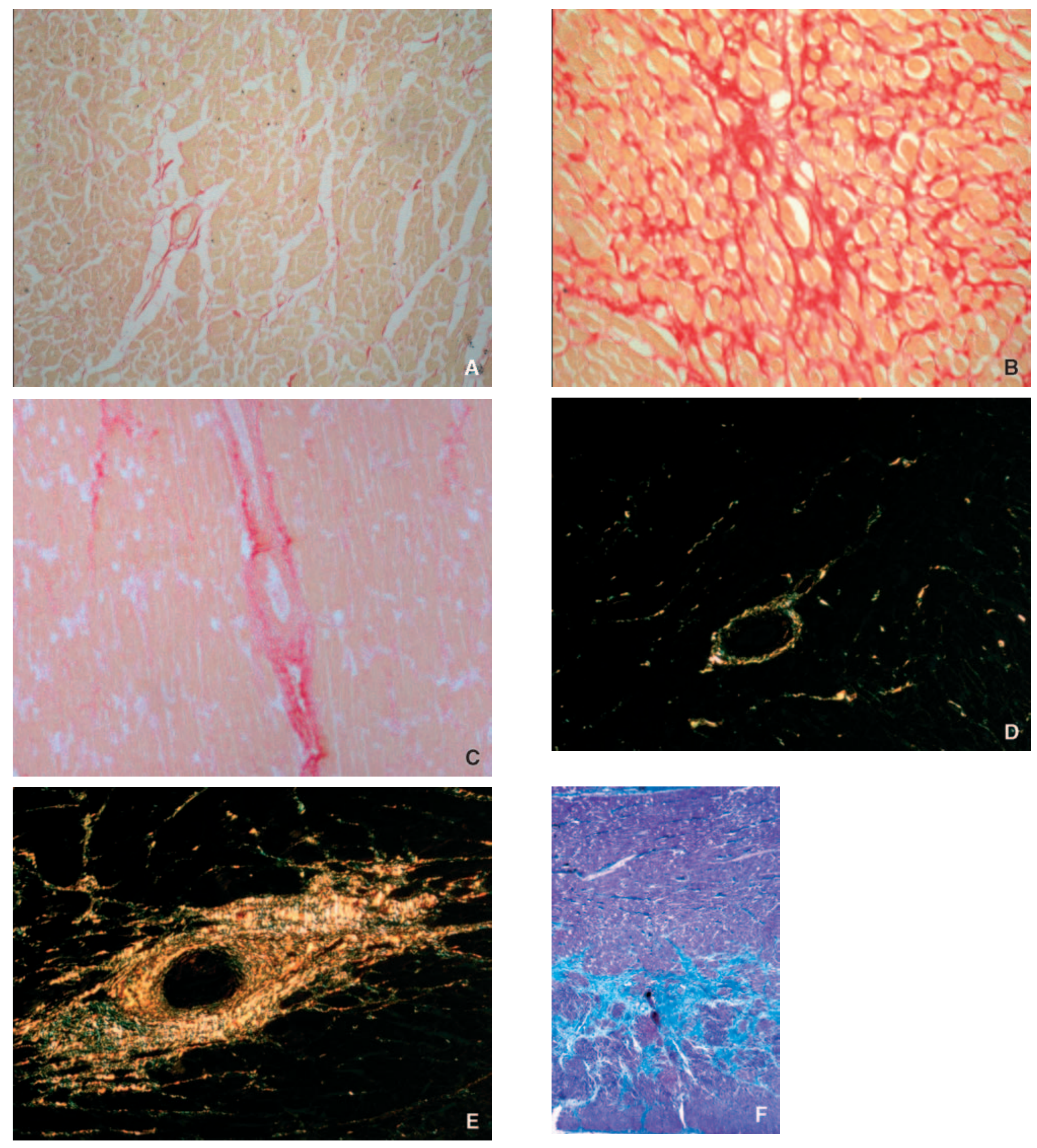


Figure 13. Myocarde ventriculaire gauche.
A. Réseau conjonctif normal. Grossissement d'origine × 40 ; coloration : rouge Sirius.
B. Fibrose interstitielle. Grossissement d'origine × 40 ; coloration : rouge Sirius.
C. Artère coronaire intramyocardique normale. Grossissement d'origine × 40 ; coloration : rouge Sirius.
D. Artère coronaire intramyocardique normale. Grossissement d'origine × 40 ; coloration : rouge Sirius en lumière polarisée.
E. Fibrose périartérielle. Grossissement d'origine × 40 ; coloration : rouge Sirius en lumière polarisée.
F. Fibrose cicatricielle postinfarctus dans un territoire sous-endocardique. Coloration : trichrome de Masson. Grossissement d'origine × 40.

favorisant la compliance myocardique et le remplissage, de barrière immunologique, et assure la stabilité du cœur dans le thorax [19].

■ Appareils valvulaires

Les sigmoïdes aortiques et pulmonaires, ainsi que les feuillets et cordages des appareils mitral et tricuspide, sont bordés sur leurs deux faces par un endothélium. La composante principale des feuillets valvulaires et des sigmoïdes est la fibrosa, constituée de fibres de collagène organisées et d'une faible densité de fibroblastes. Elle est séparée de l'endothélium par une lame élastique sur le versant ventriculaire des feuillets mitraux et tricuspides, appelée ventricularis, et sur le versant artériel des sigmoïdes aortiques et pulmonaires, appelée arterialis. Sur les versants opposés, la fibrosa est recouverte d'une matrice de mucopolysaccharides alcianophiles, la spongiosa. Celle-ci est séparée de l'endothélium par plusieurs couches de fibres élastiques formant l'auricularis pour les valves auriculoventriculaires et ventricularis pour les valves aortique et pulmonaire. Les sigmoïdes aortiques et pulmonaires et les feuillets auriculoven-

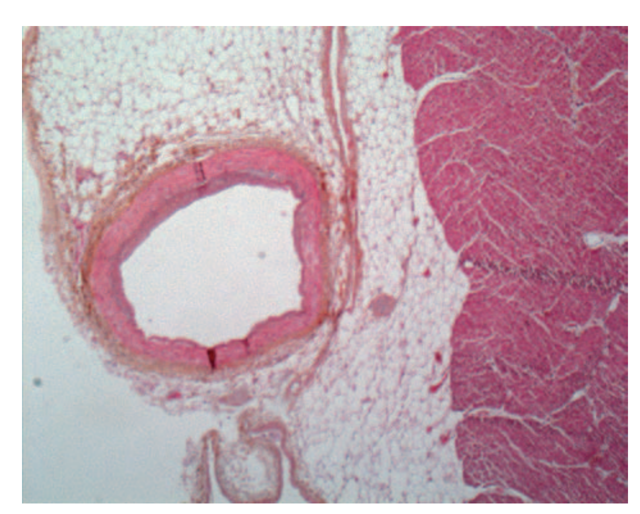


Figure 14. Artère interventriculaire antérieure normale dans le tissu adipeux épicardique. Une fine couche fibroélastique tapisse le tissu adipeux qui recouvre le myocarde sous-épicardique. Le mésothélium n'est pas visible à ce grossissement. Deux filets nerveux végétatifs sont visibles en périphérie de l'artère. Grossissement d'origine × 40 ; coloration : hématoxyline-éosine-safran.

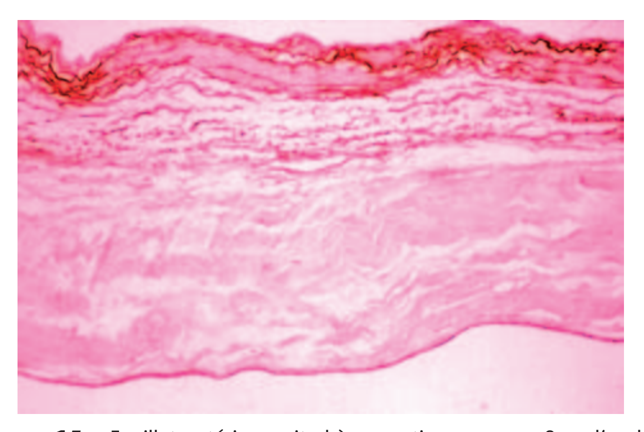


Figure 15. Feuillet antérieur mitral à sa partie moyenne. Sous l'endothélium non visible à ce grossissement, on distingue les quatre tuniques : l'auricularis élastique, la spongiosa, la fibrosa collagénique et la ventricularis élastique. Grossissement d'origine × 100 ; coloration : orcéine.

triculaires sont donc constitués de quatre tuniques (Fig. 15). Les sigmoïdes aortiques et pulmonaires ne sont pas vascularisées. En revanche, il est assez fréquent d'observer de petits vaisseaux ainsi que des petits îlots d'adipocytes et de muscle strié ou lisse à la base des feuillets tricuspides et mitraux, se prolongeant parfois sur leur premier tiers. Il est à noter que l'importance relative de la fibrosa et de la spongiosa varie d'un segment valvulaire à l'autre depuis la base jusqu'au bord libre. L'interprétation des constatations anatomopathologiques doit donc tenir compte du site examiné (tiers proximal ou basal, tiers moyen ou tiers distal). Les cordages sont formés d'un centre collagénique naissant de la fibrosa du feuillet valvulaire entouré d'une fine couche de spongiosa, elle-même séparée de l'endothélium par un fin réseau élastique (Fig. 16) [20].

Les nodules d'Arantius et de Morgagni au niveau respectivement des sigmoïdes aortiques et pulmonaires sont constitués d'épaississements collagéniques. Les lignes d'apposition sont formées de plaques collagénoélastiques.

Les lésions dégénératives de l'appareil valvulaire aortique sont caractérisées par de la fibrose épaississant les sigmoïdes, et remaniée par des calcifications [20]. Ces lésions se compliquent de rétrécissement aortique qui se développe le plus souvent chez le sujet de plus de 65 ans. Ces calcifications sont entourées de néovaisseaux et d'un discret infiltrat inflammatoire mononucléé, et sont souvent ulcérées en surface et tapissées de dépôts trombotiques. Plus ou moins volumineuses, elles occupent la base et la partie moyenne de la sigmoïde, jusqu'à la ligne

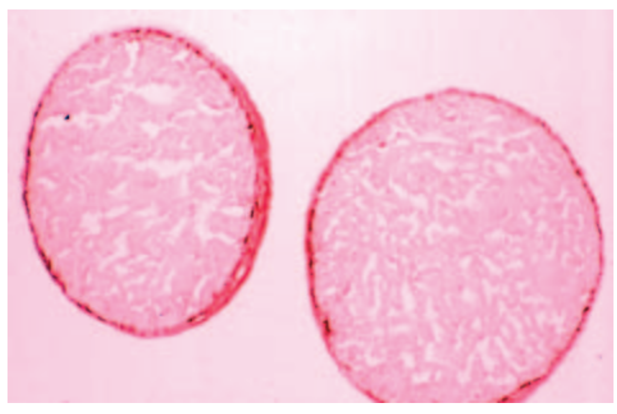


Figure 16. Coupe transversale de cordages. On distingue le centre collagénique entouré d'une fine couche élastique. L'endothélium n'est pas visible à ce grossissement. Grossissement d'origine × 40 ; coloration : orcéine.

d'apposition, tandis que le bord libre et les commissures sont respectés. Les symphyses commissurales envahies par de la fibrose calcifiée sont au contraire très évocatrices, sinon spécifiques, d'une valvulopathie inflammatoire de type rhumatismal à un stade fibrocicatriciel. Il peut en revanche être difficile de distinguer une symphyse commissurale d'un raphé de biscupidie calcifié. Mais dans ce cas, les autres commissures sont libres, non fusionnées. Dans les valvulopathies inflammatoires chroniques, les sigmoïdes sont épaissies, une fibrose détruisant l'organisation des fibres de collagène de la fibrosa, et en partie la spongiosa, accompagnée d'une néovascularisation présente dans toute la valve, et d'un infiltrat inflammatoire mononucléé principalement lymphocytaire. En revanche, en cas d'endocardite, la population inflammatoire est plus dense, riche en polynucléaires neutrophiles plus ou moins altérés, et s'associe à des végétations en surface, constituées d'un matériel fibrinoleucocytaire. On recherche par une coloration de Gram, associée à d'autres colorations en fonction du contexte, des bactéries intra- ou extracellulaires.

Les lésions dégénératives de l'appareil mitral sont responsables d'insuffisance mitrale. L'aspect macroscopique le plus caractéristique est un prolapsus avec ballonnisation d'un ou des deux feuillets valvulaires. Histologiquement, trois composants lésionnels sont associés : une infiltration myxoïde, des lésions des fibres élastiques et de la fibrose [20]. L'infiltration myxoïde est caractérisée par des plages d'une matrice alcianophile, qui élargit la spongiosa et dissocie la fibrosa de façon plus ou moins diffuse. Il faut différencier l'infiltration myxoïde pathologique de la spongiosa physiologique qui peut, en fonction des segments du feuillet examiné, être plus ou moins importante. La fibrose se caractérise par un effacement de l'organisation des fibres de collagène de la fibrosa, ainsi que par des plaques fibroélastiques en surface de l'auricularis et de la ventricularis, secondaires aux contraintes hémodynamiques. Les lésions des fibres élastiques comportent des territoires de fragmentation ou de raréfaction du tissu élastique normal de l'auricularis et de la ventricularis et à l'inverse, l'accumulation de fibres courtes, fragmentées, désorganisées et formant de petites mottes dans la spongiosa et la fibrosa. Il existe parfois des calcifications respectant les commissures. Elles prédominent à la base des feuillets et peuvent accompagner des calcifications de l'anneau mitral. Au niveau des cordages, l'infiltration myxoïde dissocie plus ou moins le centre collagénique donnant parfois un aspect en cocarde. Les fibres élastiques peuvent être également dissociées. Un ou plusieurs cordages peuvent être rompus par cette dissociation et destruction collagénique. Il n'existe pas de néovascularisation. En surface, le feuillet valvulaire peut être ulcéré et tapissé de thrombose. Quelques lymphocytes peuvent être présents, mais un infiltrat plus dense, et en particulier comportant des polynucléaires neutrophiles, témoigne d'une endocardite associée. Les lésions mitrales d'origine inflammatoire de type rhumatismal sont responsables de rétrécissement mitral. Histologiquement, elles sont identiques à celles de l'appareil valvulaire aortique.

Vascularisation du cœur

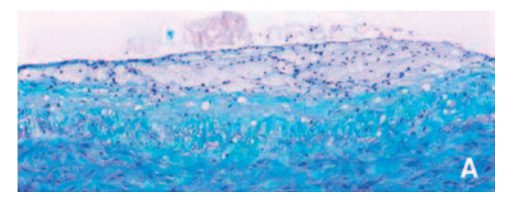
Le cœur est richement vascularisé par les artères coronaires, branches de l'aorte, et formant deux réseaux, droit et gauche. Leur anatomie a été détaillée dans un autre chapitre. Elles abordent le cœur par l'épicarde, se ramifient au sein du tissu conjonctif interfasciculaire et donnent des réseaux capillaires dans le tissu conjonctif intrafasciculaire, au contact des cardiomyocytes. Les artères coronaires épicardiques sont de type musculoélastique au niveau proximal, puis progressivement musculaire. Leurs tuniques (intima, média et adventice) ne présentent pas de particularités histologiques. Elles sont classiquement terminales ; cependant, il existe des anastomoses, principalement au niveau des branches de division, plus rarement au niveau des troncs. Les veines coronaires, sans particularités histologiques, ont un trajet jumelé à celui des artères. Ces veines se réunissent sur la face postérieure du cœur pour former le sinus coronaire, qui draine le sang dans l'oreillette droite.

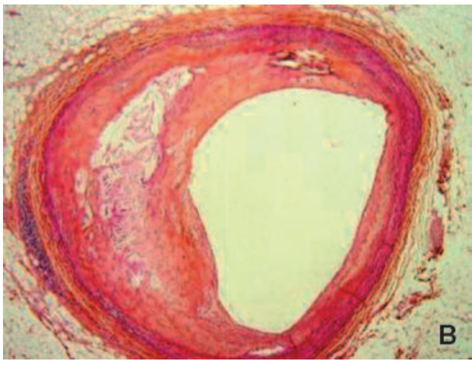
L'histopathologie coronarienne est très largement dominée par l'athérosclérose. Les atteintes inflammatoires sont très rares, représentées principalement par la périartérite noueuse, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Horton, la maladie de Kawasaki, la maladie de Takayashu.

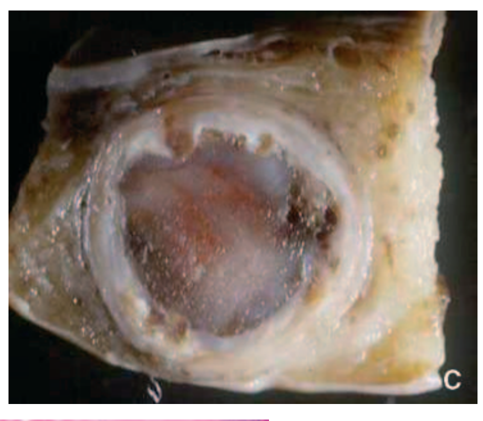
Tous les individus, à un âge plus ou moins avancé, ont de nombreuses plaques athéroscléreuses, localisées dans l'intima de leurs artères de gros et moyens calibres. Les artères coronaires épicardiques sont un des sites les plus atteints avec les artères carotides au niveau de la bifurcation carotide primitive-carotide interne, et l'aorte abdominale sous-rénale. La caractérisation des stades évolutifs histologiques de l'athérosclérose est importante pour comprendre les mécanismes qui interviennent dans la survenue des accidents cliniques ischémiques. La finalité est de caractériser des lésions à risque et de les dépister par l'imagerie. La classification de l'American Heart Association, distingue six types lésionnels (Fig. 17). Le type I est caractérisé par la présence dans l'intima épaissie des artères, de macrophages isolés contenant dans leur cytoplasme des lipides en quantité abondante (cellules spumeuses). Le type II est caractérisé par un plus grand nombre de ces cellules spumeuses formant de petits amas, visibles à l'œil nu et appelés stries lipidiques. À ce stade, il n'existe que de rares et petits dépôts de lipides extracellulaires. Le type III (ou lésion intermédiaire) est une accumulation plus abondante de dépôts lipidiques extracellulaires. Le type IV est caractérisé par le regroupement des lipides intra- et extracellulaires en un amas appelé centre athéromateux. À ce stade, il n'existe pas de fibrose. La fibrose, définie par l'accumulation anormale de collagène associée à un appauvrissement du contingent cellulaire et de la matrice non fibrillaire, est au contraire un composant de la plaque athéroscléreuse constituée, caractérisant le type V. Celui-ci est subdivisé en trois sous-types : le type Va caractérisé par un centre lipidique associé à une chape fibreuse ; le type Vb par des calcifications remaniant la plaque ; le type Vc par une plaque fibreuse sans centre lipidique. Le type VI est celui des complications de la plaque : la rupture de chape fibreuse (ulcération ou érosion) caractérise le type VIa, qui peut aboutir à la formation d'une hémorragie au sein de la plaque (type VIb) et/ou à une thrombose (type VIc). Ces complications peuvent survenir indépendamment de toute sténose artérielle. Une chape fibreuse fine, un centre lipidique volumineux et une infiltration inflammatoire sont les déterminants histologiques importants de vulnérabilité d'une plaque. Les plaques sont donc des lésions dynamiques capables de passer d'un état de stabilité à une lésion à haut potentiel de gravité clinique. Une majorité des ruptures de plaque, avec thrombose et/ou hémorragie, est asymptomatique : il ne survient pas d'obstruction artérielle ni d'ischémie clinique ; le thrombus colmate la plaque rompue, puis est incorporé dans la plaque par un processus d'organisation conjonctive, ce qui contribue à l'augmentation de volume de la plaque, puis au développement d'une sténose.

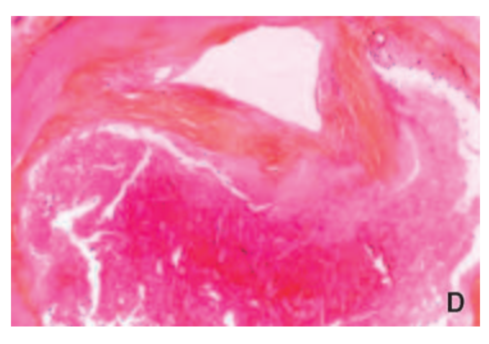
Innervation du cœur

L'innervation est végétative. Les fibres motrices, myéliniques ou amyéliniques, du système nerveux autonome, ont pour rôle de modifier le rythme cardiaque en innervant les cellules









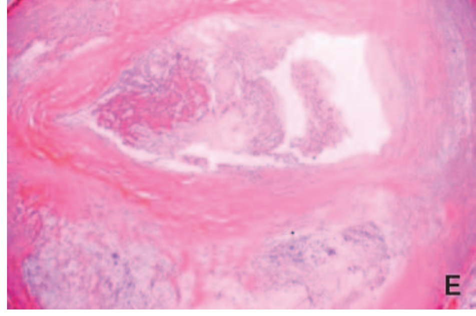


Figure 17. Athérosclérose.
A. Strie lipidique formée d'amas de macrophages (cellules spumeuses). Grossissement d'origine × 40 ; coloration : trichrome de Masson.
B. Plaque athéroscléreuse formée d'un centre lipidique entouré de fibrose. Grossissement d'origine × 40 ; coloration : hématoxyline-éosine-safran.
C. Thrombose coronaire récente. Vue macroscopique.
D. Artère coronaire épicardique. Hémorragie intraplaque. Grossissement d'origine × 40 ; coloration : hématoxyline-éosine-safran.
E. Artère coronaire épicardique. Thrombose. Grossissement d'origine × 40 ; coloration : hématoxyline-éosine-safran.

cardionectrices, les fibres du système parasympathique ralentissant le cœur et celles du système sympathique l'accélérant. Ces fibres nerveuses n'ont aucune action directe sur la contraction des cardiomyocytes. Il n'y a pas de plaques motrices au niveau des cardiomyocytes, contrairement aux cellules musculaires striées squelettiques. Les nerfs sont particulièrement nombreux autour du tissu nodal et de conduction, dans les oreillettes et à la base des ventricules. Les artères coronaires reçoivent aussi une innervation. Des nerfs sont présents jusqu'à la pointe du cœur. Les fibres sensitives du cœur prendraient naissance au niveau de l'endocarde et du péricarde, et sont impliquées dans les douleurs thoraciques des péricardites ou de l'angine de poitrine. Des barorécepteurs et des chémorécepteurs sont également présents et participent au contrôle nerveux du cœur.

■ Biopsie endomyocardique (BEM)

La BEM est couramment utilisée pour la surveillance des transplantés cardiaques, en tant que méthode de référence pour le diagnostic des rejets aigus cellulaires et humoraux, et la détermination de leur grade de sévérité (Fig. 18) [21]. Chez ces patients, elle permet aussi de diagnostiquer des myocardites et d'évaluer une éventuelle fibrose. Pourtant, en dehors du cadre de la greffe cardiaque, son caractère invasif, exposant le patient à d'éventuelles complications graves, les progrès dans le domaine de l'imagerie cardiovasculaire, et surtout sa réputation de faible valeur diagnostique, l'ont repoussée au rang d'investigation de dernier recours. L'apport diagnostique de la BEM dépend de la technique de prélèvement, des techniques anatomopathologiques et des indications [21]. Il faut aussi souligner l'importance de l'expérience de l'anatomopathologiste dans le domaine de la pathologie cardiovasculaire, car les BEM présentent de nombreux artefacts exposant à des erreurs d'interprétation. Une collaboration étroite avec le cardiologue est également primordiale pour discuter les indications.

La biopsie est le plus souvent effectuée dans le ventricule droit, le bioptome guidé vers le septum. Le prélèvement intéresse parfois la paroi libre. La valeur diagnostique de la BEM est étroitement corrélée à la qualité de l'échantillonnage. Au moins quatre fragments de myocarde, si possible cinq, de 2-3 mm de diamètre, doivent être prélevés [21]. Malheureusement, l'échantillonnage est trop souvent de mauvaise qualité, soit en raison d'un nombre trop faible de fragments, soit parce que leur taille est trop petite. En règle générale, tous les fragments peuvent être fixés dans le formol. Il s'agit d'une solution aqueuse à 4 %, obtenue par dilution au 1/10 de la solution de formol du commerce à 37 %. Le terme de « formol à 10 % » est couramment utilisé mais il s'agit d'un abus de langage. Pour quelques indications telles que la recherche d'un rejet aigu humoral, deux fragments supplémentaires sont

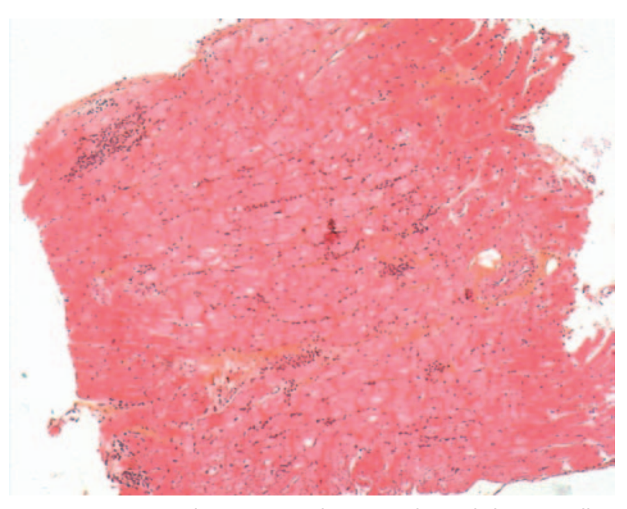


Figure 18. Fragment biopsique endomyocardique de bonne taille et de bonne qualité. Greffon cardiaque. Rejet aigu 3A. Diamètre du prélèvement : 2-3 mm ; coloration : hématoxyline-éosine-safran.

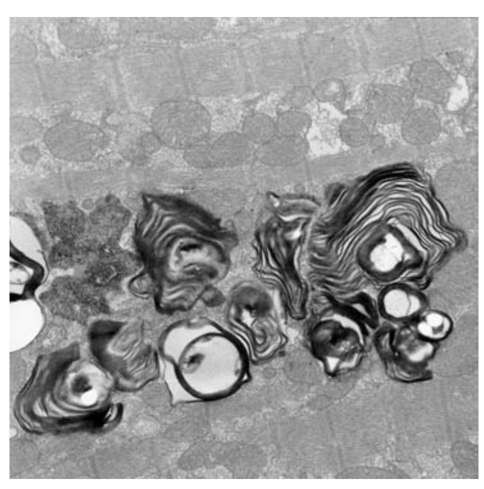


Figure 19. Maladie de Fabry. Des corps lamellaires concentriques et des amas de myéline occupent le sarcoplasme. Des fibrilles sont visibles avec leurs stries Z, leurs bandes claires et sombres. Des mitochondries sont visibles entre les fibrilles. Microscopie électronique ; grossissement d'origine × 12 000 (collection du Professeur Bruneval, anatomie pathologique, Hôpital Européen Georges Pompidou. Remerciements).

congelés. Il est exceptionnel d'avoir à fixer des fragments dans la glutaraldéhyde pour la microscopie électronique. Celle-ci est utile pour la recherche par exemple d'une maladie mitochondriale ou d'une maladie de Fabry (Fig. 19). Les fragments biopsiques doivent être examinés sur plusieurs niveaux. Nous préconisons huit niveaux. La coloration par l'hématoxyline-éosine-safran peut être suffisante, mais on peut avoir recours à des colorations spéciales telles que le rouge Sirius colorant le collagène, le Perls pour l'hémosidérine, le PAS avant et après digestion amylasique pour le glycogène, le rouge Congo ou la thioflavine pour l'amylose.

L'immunohistochimie peut être utile pour caractériser certaines cellules telles que des lymphocytes, des macrophages, des agents pathogènes tels que le cytomégalovirus (CMV) ou des toxoplasmes. La biologie moléculaire-hybridation in situ peut être utilisée également pour des recherches virales.

Les indications les plus fréquentes de la BEM, en dehors du cadre de la transplantation cardiaque, sont la recherche d'une myocardite ou d'une amylose [21]. La BEM permet le diagnostic d'autres maladies de surcharge telles qu'une hémochromatose, une glycogénose, ou une maladie de Fabry. Le diagnostic d'une cardiomyopathie hypertrophique primitive est difficile et l'interprétation des images doit être très prudente [21]. En effet, certaines images peuvent être artéfactuelles, notamment si le fragment est prélevé dans des zones de jonctions entre les ventricules, et à l'inverse, la biopsie peut ne pas intéresser un territoire de désorganisation myocytaire. Le plus souvent, on n'observe qu'une hypertrophie myocytaire non spécifique accompagnée de fibrose. Un aspect similaire est observé dans les cardiomyopathies dilatées.

La myocardite est définie selon les critères de Dallas, comme un infiltrat inflammatoire du myocarde avec nécrose et/ou dégénérescence des cardiomyocytes adjacents, en l'absence de lésions ischémiques d'origine coronarienne [22]. En l'absence de nécrose, on parle de myocardite *borderline*. Cette définition exclut ainsi la présence d'agents pathogènes isolés. Il faut également prendre en compte, pour le diagnostic de myocardite, le nombre de cellules inflammatoires par foyer myocardique [23]. En particulier, le nombre de lymphocytes doit être supérieur à 5. Les myocardites lymphocytaires, d'origine virale, sont les plus nombreuses, mais la BEM peut révéler d'autres formes histologiques, telles qu'une myocardite à éosinophiles, granulomateuse, ou cellules géantes [24].

La BEM peut révéler une amylose, principale cause de CMR [9]. Les formes cliniques et anatomopathologiques sont variées en fonction des caractéristiques biochimiques. La majorité des amyloses cardiaques est diagnostiquée chez les sujets d'âge supérieur à 50 ans. L'atteinte cardiaque est beaucoup plus rare chez le sujet jeune. L'amylose cardiaque se

rencontre un peu plus fréquemment chez l'homme que chez la femme. Les deux protéines les plus fréquemment rencontrées responsables d'une amylose systémique sont les protéines AL dérivées des chaînes légères d'immunoglobulines et la protéine AA dérivée du précurseur sérique SAA. Les formes familiales d'amylose se transmettent selon un mode autosomique dominant. Différentes formes mutées de la transthyrétine sont associées à des neuropathies et à des cardiopathies familiales amyloïdes, alors que la transthyrétine normale est associée à l'amylose sénile. Au plan clinique, l'amylose cardiaque peut être asymptomatique. Dans ce cas, il s'agit souvent d'une amylose sénile, rencontrée dans 10 à 30 % des autopsies de sujets âgés de plus de 80 ans. Les dépôts amyloïdes sont généralement de petite taille, auriculaires parfois également ventriculaires. Les fibrilles sont constituées de transthyrétine. Un tiers seulement des patients ayant une amylose cardiaque sénile présentent des signes d'insuffisance cardiaque. Dans l'amylose secondaire de type AA, l'atteinte cardiaque est également rarement symptomatique. Les dépôts sont petits, périvasculaires, n'entraînant pas, en règle générale, de dysfonction myocardique. Les causes les plus fréquentes d'amylose AA secondaire sont actuellement les maladies rhumatismales chroniques (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante) et les maladies intestinales inflammatoires chroniques (maladie de Crohn). Certains cancers et la maladie de Hodgkin peuvent également s'accompagner d'une amylose AA. La maladie périodique touchant les populations du Bassin méditerranéen se complique parfois d'une amylose AA.

L'amylose cardiaque est le plus souvent diagnostiquée au stade d'insuffisance cardiaque. Les formes sévères sont rencontrées surtout dans les amyloses AL avec myélome ou dans les amyloses primitives AL, et apparaissent souvent vers l'âge de 60 ans. L'insuffisance cardiaque peut compliquer également l'évolution d'amyloses héréditaires. Les plus fréquentes sont les amyloses de la transthyrétine. Cette forme biochimique s'accompagne souvent d'une atteinte des nerfs périphériques du système nerveux autonome, du tube digestif et du rein. L'association amylose cardiaque et néphropathie se rencontre en cas de mutation dans divers gènes, tels que le fibrinogène A, l'apolipoprotéine A, le lysosyme. Enfin, l'amylose cardiaque peut se manifester d'emblée, en dehors d'une insuffisance cardiaque, par des troubles du rythme et de la conduction. La mort subite comme première manifestation de l'amylose cardiaque est rare.

Les dépôts amyloïdes, amorphes, acellulaires se forment au contact des matrices extracellulaires dans les parois vasculaires et dans le tissu conjonctif interstitiel. L'atteinte des artères coronaires épicardiques peut être à l'origine d'épaississement pariétal sténosant et être à l'origine d'une symptomatologie angineuse. Au niveau myocardique, l'atteinte peut intéresser les oreillettes et les ventricules. L'infiltration de l'interstitium et de la paroi des artères et des artérioles intramyocardiques est souvent diffuse. L'examen histologique des voies de conduction peut montrer une infiltration amyloïde. La preuve de l'amylose est apportée par des colorations spéciales telles que le rouge Congo qui fait apparaître la protéine amyloïde en vert-jaune (dichroïsme) en lumière polarisée, ou la thioflavine T qui fait apparaître les dépôts amyloïdes en vert en fluorescence. La microscopie électronique a peu d'utilité en pratique courante. Une fois le diagnostic d'amylose posé, il faut essayer de caractériser la protéine amyloïde. L'immunohistochimie sur coupes en paraffine et l'immunofluorescence sur coupes congelées constituent actuellement des outils diagnostiques fiables. On dispose d'anticorps dirigés contre les chaînes légères d'immunoglobulines κ et λ, la protéine AA, la transthyrétine, la β2-microglobuline, la protéine Aβ. En pratique courante, la caractérisation immunohistochimique des amyloses peut se réduire à différencier deux types de fibrilles amyloïdes, les fibrilles AA et les fibrilles AL qui caractérisent des amyloses généralisées. La caractérisation des amyloses AL est peu fiable sur coupe fixée et nécessite des prélèvements congelés. Plusieurs travaux soulignent l'existence d'un faible pourcentage d'amyloses aréactives.

La BEM examinée en microscopie électronique peut permettre le diagnostic d'une atteinte cardiaque de la maladie de Fabry [9]. Cette maladie de surcharge métabolique génétique rare est caractérisée par le déficit en α-galactosidase A, responsable de l'accumulation de glycosphingolipide neutre dans divers tissus. Le cœur peut être le seul organe atteint. En microscopie optique, la vacuolisation des cardiomyocytes peut faire évoquer une maladie de surcharge, mais seule la microscopie électronique permet le diagnostic en mettant en évidence des corps lamellaires concentriques et des fragments de myéline dans le sarcoplasme (Fig. 18). La microscopie électronique est également cruciale pour le diagnostic d'une cardiomyopathie mitochondriale [9].

La valeur diagnostique de la BEM dans la CAVD est en revanche faible, car l'interprétation du tissu adipeux est toujours difficile et discutable, et la fibrose est souvent surestimée [21, 25].

Conclusion

Le cœur est un organe complexe, non seulement d'un point de vue anatomique et histologique, mais également en raison de son activité mécanique. Par conséquent, le clinicien attend de l'anatomopathologiste une analyse histopathologique *dynamique* du prélèvement qu'il lui adresse. En d'autres termes, chaque constituant histologique du cœur doit être analysé, non pas isolément, mais en tant qu'élément d'un système pluritissulaire, au sein duquel chaque lésion tissulaire élémentaire retentit fonctionnellement sur le cœur et induit des lésions dans les autres tissus. Les lésions du tissu analysé peuvent donc être primitives ou bien secondaires à une pathologie d'un autre tissu. Par exemple, une hypertrophie myocytaire ventriculaire gauche peut s'intégrer dans une cardiomyopathie hypertrophique primitive ou correspondre au retentissement d'une hypertension artérielle ou d'une autre cardiopathie. Il est très important de distinguer ces deux contextes pour éviter la mise en œuvre d'enquêtes génétiques traumatisantes pour les familles, d'un point de vue psychologique, et très coûteuses. D'autre part, l'anatomopathologiste doit garder à l'esprit qu'il n'existe pas de corrélation étroite entre la sévérité de certaines lésions cardiaques et la gravité de leur expression clinique. Les mêmes lésions cardiaques peuvent être asymptomatiques chez un sujet et entraîner la mort d'un autre. La démarche diagnostique, la compréhension de la physiopathologie d'une cardiopathie et les enquêtes génétiques reposent sur une collaboration étroite entre le cardiologue/chirurgien cardiaque et l'anatomopathologiste spécialisé en pathologie cardiovasculaire.

Références

[1] Fatkin D, Graham R. Molecular mechanisms of inherited cardiomyopathies. *Physiol Rev* 2002;**82**:945-80.

[2] Veinot JP, Ghadially FN, Walley VM. Light microscopy and ultrastructure of the blood vessels and heart. In: Silver MD, Gotlieb AI, Schoen FJ, editors. *Cardiovascular pathology*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2001. p. 30-53.

[3] Fernandez-Teran MA, Hurle JM. Myocardial fiber architecture of the human heart ventricles. *Anat Rec* 1982;**204**:137-47.

[4] Wang K, Gibson DG, Anderson RH. Architecture of atrial musculature in humans. *Br Heart J* 1995;**73**:559-65.

[5] Brodsky VY, Sarkisov DS, Arefyeva AM, Panova NW, Gvasava IG. Polyploidy in cardiac myocytes of normal and hypertrophic human hearts; range of values. *Virchows Arch* 1994;**424**:429-35.

[6] Severs NJ. The cardiac gap junction and intercalated disc. *Int J Cardiol* 1990;**26**:137-73.

[7] Kitzman DW, Edwards WD. Age-related changes in the anatomy of the normal human heart. *J Gerontol* 1990;**45**:M33-M39.

[8] Cohen C. The protein switch of muscle contraction. *Sci Am* 1975; **233**:36-45.

[9] Hughes SE. The pathology of hypertrophic cardiomyopathy. *Histopathology* 2004;**44**:412-27.